

Translation of Title and Abstract pertaining to

DE 100 63 984 A1

54: Devices for magnetic separation of magnetic particles

57: The present application describes magnetic separators for separating magnetic particles from volumes of 1-500 ml for laboratory uses, especially in the field of molecular biology, wherein movable permanent magnets and/or movable reaction vessel retainers are utilized. In this way it is possible to accumulate magnetic particles on the wall of a reaction vessel, for example, and then to accumulate said particles at the bottom of the reaction vessel by moving the magnets in a downward direction.



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

⑩ DE 100 63 984 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
B 03 C 1/04

DE 100 63 984 A 1

⑯ Aktenzeichen: 100 63 984.4
⑯ Anmeldetag: 19. 12. 2000
⑯ Offenlegungstag: 20. 6. 2002

⑦ Anmelder:

BILATEC Gesellschaft zur Entwicklung
biotechnologischer Systeme mbH, 07407
Rudolstadt, DE

⑦ Erfinder:

Bienhaus, Gerhard, Dr., 82407 Wielenbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤ Vorrichtungen zur magnetischen Abtrennung von Magnetpartikeln

⑥ Die vorliegende Anmeldung beschreibt Magnetseparatoren zur Abtrennung von Magnetpartikeln aus Volumen von 1-500 ml für den Einsatz im Labor, insbesondere im Umfeld Molekularbiologie, wobei bewegliche Dauermagnete und/oder bewegliche Reaktionsgefäßaufnahmen zum Einsatz gelangen. Auf diese Weise lassen sich Magnetpartikel zunächst an der Wandung eines Reaktionsgefäßes zum Beispiel und dann durch eine Abwärtsbewegung der Magnete am Boden des Reaktionsgefäßes sammeln.

DE 100 63 984 A 1

Beschreibung

[0001] In vielen Bereichen der Molekularbiologie, der Diagnostik und in zunehmenden Maße auch im sogenannten High Throughput Screening, also den neueren Methoden zur Wirkstoffsuche durch automatisches Testen in großen Stückzahlen, spielen Magnetpartikelsuspensionen als Festphasenträger eine große Rolle. Diese Festphasen mit magnetischen Kern dienen unter anderem zum Isolieren von biologisch aktiven Substanzen, so beschrieben u. a. in WO 88/06632. Es wurden bisher verschiedenste Verfahren und Vorrichtungen dafür beschrieben.

[0002] So beschreiben EP 136 126 und WO 87/05536 Verfahren und Vorrichtungen unter Verwendung von Behältnissen in denen sich die Magnetpartikelsuspensionen befinden, die am Boden geschlossen sind. Dahingehend weisen die Behältnisse beschrieben in WO 95/00247, EP 0691541 und DE 44 21 058 Behältnisse auf, die am Boden offen sind. Es handelt sich hierbei u. a. auch um Pipettenspitzen als Behältnisse in denen Magnetpartikelsuspensionen abgetrennt werden. Die in US 3567026, US 3676337 und US 4018886 beschriebenen Vorrichtungen zeichnen sich dadurch aus, daß größere Volumina von an einem Dauermagneten vorbeigeführt werden, wobei trichterförmige Reaktionsgefäße zum Einsatz gelangen.

[0003] Vor allem in der Molekularbiologie werden zunehmend größere Volumina solcher Magnetpartikelsuspensionen eingesetzt, um aus einer relativ großen Probenmenge Isolate zu gewinnen. Diese liegen im Bereich von 0,5–500 ml. Als Beispiel sei die Untersuchung von Fleischproben auf pathogene Keime genannt: Werden in 25 g. Fleisch keine pathogenen Keime gefunden, kann das Fleisch als pathogenfrei deklariert werden. Werden molekularbiologische Methoden angewandt, so ergibt die vorgeschriebenen Probenmenge ein Lysevolumen von ca. 50 ml. Aus diesem Volumen werden mittels Magnetpartikel Analyte abgetrennt, die danach einer Amplifikation und einer Detektion zugeführt werden.

[0004] Alle hier zitierten Verfahren sind für Volumina in den genannten Größenordnungen nicht geeignet, da jeweils nicht bewegliche Magnete oder Reaktionsgefäße zum Einsatz gelangen, so daß die jeweiligen Abstände in großen Reaktionsvolumen von den weitest entfernten Magnetpartikeln zum Magneten so groß sind, daß die Feldstärken von herkömmlichen Dauermagneten nicht ausreichen, um eine entsprechende Abscheidung an den Wandungen in einer üblichen Zeit bis max. 30 min. zu ermöglichen.

[0005] Erfindungsgemäße Magnetseparatoren mit bewegten Magneten oder Reaktionsgefäßen, die solchen Anforderungen genügen lassen sich zunächst in zwei Kategorien einteilen:
 Kategorie A) Magnetpartikelseparatoren für die Trennung von Magnetpartikeln in komplexen Suspensionen bestehend aus nicht magnetischen Feststoffen und Magnetpartikeln in Flüssigkeiten (Fig. 1–9).
 Kategorie B) Magnetpartikelseparatoren für die Trennung von Magnetpartikeln in einfacher Suspension mit Flüssigkeiten (Fig. 10–15).

Abbildungen

[0006] Fig. 1 Schnitt einer Vorrichtung für Kategorie A)
 [0007] Fig. 2 Aufsicht der Vorrichtung für Kategorie A) aus Fig. 1
 [0008] Fig. 3 Perspektivische Sicht eines Dauermagneten (8) mit Polung
 [0009] Fig. 4 Perspektivische Sicht eines Dauermagneten (8) zusammengesetzt aus drei einzelnen Magneten mit jeweiliger Polung.
 [0010] Fig. 5 Aufsicht eines erfindungsgemäßen Reaktionsgefäßes (14) mit einer Rille (21)
 [0011] Fig. 6 Aufsicht eines erfindungsgemäßen Reaktionsgefäßes (14) mit zwei Rillen (21)
 [0012] Fig. 7a Schnitt durch ein Reaktionsgefäß (14) mit einer Rille im zylindrischen Bereich
 [0013] Fig. 7b Schnitt durch ein Reaktionsgefäß (14) mit einer Rille auf der gesamten Längsseite
 [0014] Fig. 8 Schnitt durch ein Reaktionsgefäß (14) mit zwei Rillen jeweils auf der gesamten Längsseite.
 [0015] Fig. 9 Aufsicht einer Mehrfachanordnung der Vorrichtung aus Fig. 1
 [0016] Fig. 10 Aufsicht einer Vorrichtung nach Kategorie B).
 [0017] Fig. 11 Aufsicht einer Vorrichtung nach Kategorie B).
 [0018] Fig. 11a Detailausschnitt einer Vorrichtung nach Kategorie B).
 [0019] Fig. 12 Schnitt einer Vorrichtung nach Kategorie B).
 [0020] Fig. 13 Schnitt einer Vorrichtung mit mehreren Magneten (8) und zwei Motoren (28).
 [0021] Fig. 14 Schnitt einer Vorrichtung mit mehreren Magneten (8) und einem Motor (28) im Ausgangszustand.
 [0022] Fig. 14a Schnitt einer Vorrichtung mit mehreren Magneten (8) und einem Motor (28) im Endzustand.
 [0023] Fig. 15 Schnitt einer Vorrichtung nach Kategorie B) mit Federelment (29) im Ausgangszustand.
 [0024] Fig. 15a Schnitt einer Vorrichtung nach Kategorie B) mit Federelment (29) im Endzustand.
 [0025] Eine erfindungsgemäße Vorrichtung der Kategorie A in Fig. 1 besteht aus einer beweglichen, bevorzugt drehbaren, Magnethalterung (2) und einer beweglichen, bevorzugt drehbaren, Reaktionsgefäßhalterung (3) mit Öffnung (7), die sich auf ein und der selben Achse (10) befinden. Diese Elemente werden über eine Bodenplatte (4) und zwei seitliche Bogenlochplatten (15) gehalten.
 [0026] Beide Elemente lassen sich mittels Antriebsmotoren in beliebige Stellungen bringen und über entsprechende Arretierungsöffnungen (11) arretieren, so daß drei verschiedene Winkel (9, 12, 25) zu unterscheiden sind: Winkel (9) zwischen der Horizontalen und der beweglichen Magnethalterung (2); Winkel (12) zwischen der Horizontalen und der beweglichen Reaktionsgefäßhalterung (3); Winkel (25) zwischen der beweglichen Magnethalterung (2) und der beweglichen Reaktionsgefäßhalterung (3). Dafür kann auch ein Arretierstift (16) zum Einsatz gelangen.
 [0027] Eine bevorzugte Stellung ist die, bei der der Magnethalter (2) mit den integrierten Dauermagneten (8) und der Reaktionsgefäßhalter (3) in unmittelbare Nähe gebracht werden können, so dass das Magnetfeld der im Magnethalter integrierten Magnete auf das Volumen des Reaktionsgefäßes ausgerichtet ist.
 [0028] In einer weiteren Stellung kann der Reaktionsgefäßhalter (3) in einen Winkel zur Schwerkraftrichtung gebracht werden, so dass mittels magnetischer Anziehungskräfte Magnetpartikel im Reaktionsgefäß nach oben gezogen werden

können, während nicht magnetische Schwebeteilchen der Schwerkraft folgend nach unten absinken. Auf diese Weise kann eine einfache Trennung von magnetischen und nicht magnetischen Schwebeteilchen erreicht werden.

[0029] Zweck der Vorrichtung ist es, Magnetpartikel, wie sie z. B. beschrieben sind in DE 195 28 029, in entsprechenden einfachen Suspensionen bestehend aus Flüssigkeiten und magnetischen Feststoffen abzuscheiden, wobei dies ein Volumina von 0,5–500 ml, bevorzugt jedoch 1–75 ml stattfindet.

[0030] Ein weiteres Einsatzgebiet der Vorrichtung ist es, Suspensionen, bestehend aus Flüssigkeiten und nicht magnetischen Feststoffen, mit Magnetpartikeln zu versetzen und die Magnetpartikel von den nicht magnetischen Feststoffen und der Flüssigkeit abzuscheiden. Diese Problematik tritt insbesondere dann auf, wenn z. B. Bodenproben molekularbiologisch untersucht werden sollen. Die Bodenprobe wird in einem entsprechenden Puffersystem aufgeschlämmt oder in einem entsprechenden Lysepuffer aufgeschlämmt, so dass biologische Komponenten, wie z. B. Zellenviren o. ä., lysiert werden und die freigesetzte Nukleinsäure an die entsprechend zugesetzten Magnetpartikel binden können. Eine solche Anwendung ist beschrieben in WO 96/09379. Für eine solche Applikation müssen entsprechend große Mengen Bodenproben eingesetzt werden, um kleinste Spuren molekularbiologisch nachweisen zu können. Die Reaktionsvolumina befinden sich üblicherweise in einem Volumenspielraum von 0,5–500 ml, bevorzugt jedoch 10–75 ml. Wiederum ein Anwendungsbereich ist die Abtrennung von biologischen nicht magnetischen Feststoffen, wie Zelltrümmer, Gewebereste, Knorpel- oder Knochenmehl in Flüssigkeiten mittels Magnetpartikel aufzuarbeiten.

[0031] Als Form der Reaktionsgefäße werden bevorzugt zylindrische Geometrien benutzt, mit einem Durchmesser von 5–50 mm, bevorzugt jedoch 10–25 mm. Die Länge der Reaktionsgefäße beträgt 10–200 mm, bevorzugt jedoch 25–200 mm. Insbesondere werden auch zylindrische Reaktionsgefäße eingesetzt, die neben der entsprechenden Öffnung am oberen Ende eine kegelförmige Bodengeometrie (23) am unteren Ende aufweisen, wie in **Fig. 7** dargestellt.

[0032] Magnetseparationen der Kategorie A ließen sich überraschenderweise mit Reaktionsgefäßen (14) dargestellt in **Fig. 5** zusammen mit der Vorrichtung dargestellt in **Fig. 1** und 2 durchführen. Dieses Reaktionsgefäß zeichnet sich dadurch aus, daß zwei gegenüber liegende Rillen (21) und (22) entlang der Längsseite des Reaktionsgefäßes (14) angebracht sind. In diesen Rillen sammeln sich in dem beschriebenen Prozeß einerseits die nicht magnetischen Feststoffe durch Absetzen und andererseits die Magnetpartikel nach Anlegen eines Magneten an die Reaktionsgefäßwand.

[0033] Für die magnetische Abtrennungen nach Kategorie B hat sich dagegen ein Reaktionsgefäß mit einer Rille (21) als besonders erwiesen, da in dieser Rille die Magnetpartikel gesammelt werden können und eine erhebliche Verbesserung der Trennung von den Flüssigkeiten stattfindet.

[0034] Dies hat den Vorteil, dass Magnetpartikel aus einem großen Ausgangsvolumen wie z. B. 50 ml auf ein kleines Volumen mit z. B. 0,5 ml in der Kegel spitze (23) aufkonzentriert werden können. Außerdem ist mit dieser Geometrie ein Arbeiten mit einem XYZ-Pipettierroboter einfach möglich. Dies ist deswegen von Bedeutung, da diese Reaktionsgefäße z. B. auch benutzt werden, um Magnetpartikelsuspensionen nach Aufkonzentration zu waschen und mit der kegelförmigen Bodenausformung auch geringe Reste der Waschlösung beim Absaugprozess entfernt werden können, ohne Magnetpartikel abzusaugen.

[0035] Aber auch andere Bodengeometrien sind prinzipiell denkbar, so zum Beispiel mit Rundboden, als einem kugelförmigen oder ellipsoidgeformten Boden, oder aber Formen, die einem Kegelstumpf entsprechen. Prinzipiell sind auch nicht zylindrische d. h. z. B. rechteckige Reaktionsgefäße für spezielle Zwecke einsetzbar.

[0036] Als Dauermagnete werden Magnete bei den für die Separation von Magnetpartikeln in diesen Applikationen benötigten Magneten handelt es sich bevorzugt um starke Dauermagnete bevorzugt in Form von rechteckigen Streifen eingesetzt, wie in **Fig. 3** angedeutet. Diese sind bevorzugt aus Neodyn und so magnetisiert, wie in **Fig. 3** dargestellt mit einer Längsseite (20) einer Breitseite (19) und einer Schmalseite (18), wobei die Magnetisierung längs der Breitseite (19) verläuft.

[0037] Es können auch mehrere solche Magnete in einem Verbund von drei Magneten angeordnet als Sandwich mit alternierender Magnetpolung eingesetzt werden, wie **Fig. 4** zeigt.

[0038] In **Fig. 1** und 2 sind solche Magnete (8) sowohl in die bewegliche Magnethalterung (2) eingebracht. Aufgabe dieser Dauermagnete (8) ist es, die Magnetpartikel aus der Suspension an die Reaktionsgefäßwand zu ziehen, dort zu halten, so dass die übrig bleibende, Magnetpartikel freie Lösung oder Suspension aus Flüssigkeit mit nicht magnetischen Feststoffen entsprechend abgesaugt werden kann.

[0039] Der Ablauf einer Magnetseparation der Kategorie A verläuft wie folgt und ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

[0040] Zum Einfüllen der der Reaktions- bzw. Suspensionsgemische in das Reaktionsgefäß (14) in der beweglichen Reaktionsgefäßhalterung (13) sowie das Einbringen von Magnetpartikeln wird Position A eingesetzt. Hierbei ist das Reaktionsgefäß (14) vom Magneten (8) getrennt und das Reaktionsgefäß (14) steht senkrecht. Zur anschließenden Magnetseparation wird das Reaktionsgefäß (14) mit dem Magneten (8) in Kontakt gebracht; Winkel (25) ist somit 0.

[0041] Wird die Einheit aus Magnet (8) und Reaktionsgefäß (14) aus der horizontalen schräg gestellt d. h. Winkel (9) zwischen 35° und 55° (Position B), so sinken nichtmagnetische Feststoffe nach unten und Magnetpartikel werden an die Wandung des Reaktionsgefäßes (14) gezogen.

[0042] Anschließend wird die Einheit aus Magnet (8) und Reaktionsgefäß (14) wieder in die Senkrechte gestellt (Position C), um die Flüssigkeit und den nichtmagnetischen Bodensatz zu entfernen. Um Magnetpartikel in Position D in der Spitze des kegelförmigen Bodens (23) zu sammeln, wird die Einheit aus Magnet (8) und Reaktionsgefäß (14) getrennt und durch schräg stellen des Reaktionsgefäßes (14) mit einem Winkel (25) von 5°–55° und Zugabe von Flüssigkeit fließen die Magnetpartikel in der Spitze des kegelförmigen Bodens (23) zusammen. Für diesen Prozeß können auch weitere Magnete eingesetzt werden, die entlang der Längsseite des Reaktionsgefäßes (14) von der Öffnung zum Boden fahren, wie später genauer ausgeführt.

[0043] Beschreibung von definierten Positionen A–D, die mit der Zuordnung der jeweiligen Funktion:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Position	Winkel (9)	Winkel (12)	Winkel (25)	Funktion
5 A	10 - 20 °	90 °	70 - 80 °	Einfüllen der Reaktions- bzw. Suspensionsgemische in das Reaktionsgefäß (14) sowie das Einbringen von Magnetpartikeln. Stellung: Magnetseparation „aus“
10 B	35 - 55 °	145 -165 °	0°	Magnetseparation, wobei nicht magnetische Feststoffe nach unten, bevorzugt in die Reaktionsgefäßspitze (23), absinken Stellung: Magnetseparation „ein“
15 C	90°	90°	0°	Absaugen von Reaktionsmischung bzw. Suspension ohne entfernen von Magnetpartikel. Stellung: Magnetseparation „ein“
20 D	10° - 20 °	115 ° - 155°	5° - 55°	Zugabe von Reaktionsflüssigkeit, so dass die Magnetpartikel, die sich über die Länge des Reaktionsgefäßes verteilt haben, in der kegelförmigen Spitze (23) des Reaktionsgefäßes sammeln können, und dass sie in einem kleinen Volumen als Suspension entnommen und weiterverarbeitet werden können. Stellung: Magnetseparation „aus“

50 [0044] Fig. 9 zeigt Mehrfachanordnungen der Vorrichtung in Fig. 1 und 2, die für größeren Durchsatz zum Einsatz gelangen können. Die Bewegungen können dabei mittels eines Motors bewerkstelligt werden, der die Achse (10) antreibt.
 [0045] Erfinderische Vorrichtungen zum Abtrennen der Suspensionen nach Kategorie B sind in den Fig. 10-15 dargestellt. Eine spezielle Vorrichtung zum Abtrennen von Magnetpartikeln insbesondere aus Reaktionsgefäßen (14) mit größeren Volumina in einer Aufnahme sind in der Fig. 10, sowie in den Schemazeichnungen 11 und 11a dargestellt.

55 [0046] Fig. 10 zeigt in der Aufsicht eine typische Aufnahme (13) für mehrere Reaktionsgefäße (14) in einer speziellen Anordnung. Hier sind vorzugsweise Anordnungen in Mikrotitrationsplatten Format wie beschrieben in US 4154795 vorgesehen. In jüngster Zeit sind in diesen Formaten auch Reaktionsgefäße mit höherem Volumina bevorzugt 0,5 bis 500 ml insbesondere jedoch 0,5 bis 3 ml im sogenannten Clusterrackformat in Verwendung. Zur Abtrennung dieser wird zwischen einer Reihe von Reaktionsgefäßen (14) ein Dauermagnet (8) entlang der Röhrchen gefahren. Der Dauermagnet (8) ist bevorzugt aus Neodyn in einer Ausführungsform, wie in Fig. 3 dargestellt oder aber auch in einer Sandwichausführungsform, wie in Fig. 4.

[0047] In Fig. 11 ist eine erfinderische Variante dargestellt, die eine bewegliche Halterung (2) für die Magnete (8) vor sieht, die sich jeweils zwischen zwei Reaktionsgefäßen (14) befindet.

60 [0048] Dieser Dauermagnet bevorzugt aus Neodyn und kann in quadratischer oder zylindrischer Ausführungsform ausgeführt werden mit einer Polung wie in Fig. 11a dargestellt.

[0049] Weitere erfinderischen Details sind nun in einer schematischen Schnittdarstellung in Fig. 12 dargestellt. Hier sind die Reaktionsgefäße (14) angedeutet, dazwischen eine Vorrichtung bestehend aus einem Dauermagneten (8) zwischen den Reaktionsgefäßen (14) eine Vorrichtung bestehend aus den Dauermagneten (8) einer beweglichen Magnethal-

terung (2), einer Achse (27) zu einem Motor (28). Der Motor (28) kann zum Beispiel als Spindelantrieb ausgeführt sein und die Achse (27) als Spindel, so daß durch Einschalten des Motors sich die Spindel nach unten bewegt und somit der damit verbundene Dauermagnet (8) entlang des Reaktionsgefäßes (14) zum Boden hingeführt wird. Diese Bewegung wird bevorzugt mit einer Mikrokontrollersteuerung versehen, so daß sie sehr flexibel ausgeführt werden kann und zum Beispiel eine extrem langsame Bewegung dahingehend ausgeführt wird, daß der Magnet in Stufen 2 mm nach unten gefahren wird und jeweils eine bestimmte Zeit abgewartet wird bis alle Magnetpartikel sich an dem Magnet am nächsten befindenden Wandung abgeschieden haben.

5

[0050] Diese Vorrichtung ist bevorzugt dafür geeignet, zylindrische Reaktionsgefäße (14) mit oder ohne Rillen oder Reaktionsgefäße zum Beispiel mit Rundboden zu bedienen und die Magnetpartikel langsam an den Boden zu ziehen. Durch die langsame Abwärtsbewegung wird nämlich auch erreicht, daß die bereits an der Wandung abgeschiedenen Magnetpartikel langsam nach unten rutschen und in einer spezifischen Kante gesammelt werden können.

10

[0051] Werden jedoch, wie in der Molekularbiologie üblich, Reaktionsgefäße (14) mit einem kegelförmigen Boden (23) verwendet, ist die zuvor geschilderte Vorrichtung ungeeignet.

15

[0052] Dafür eignet besser die in **Fig. 13** dargestellte Vorrichtung, die mehr als einen beweglichen Dauermagneten (8) zum Sammeln der Magnetpartikel in den Reaktionsgefäßen (14) verwendet. Zunächst sind zwischen den Reaktionsgefäßen (14), wie in **Fig. 12**, eine Anordnung mit Motor (28), eine Achse (27) sowie eine bewegliche Magnethalterung (2) und ein Dauermagnet (8) vorgesehen, der im zylindrischen Teil des Reaktionsgefäßes (14) die Magnetpartikel sammelt, indem durch die Motorbewegung der Magnet zum Boden des Reaktionsgefäßes (14) gefahren wird. Um nun die Magnetpartikel in der Kegelspitze zu sammeln ist eine Anordnung von weiteren Magneten an einer zweiten beweglichen Aufnahme angebracht. Diese sind so ausgelegt, daß die Magnetpartikel von dem Magneten (8) an den Satz der zweiten beweglichen Dauermagneten (8.2.) übernommen werden und mit diesen langsam in die Spitze des Kegels geführt werden können. In **Fig. 13** ist dazu ein separater Motor (28.2) zur Bewegung der zweiten beweglichen Magnetaufnahme (2.2.) vorgesehen. In **Fig. 14** dagegen ist eine Ausführungsform dargestellt, die erreicht, daß nur ein einziger Motor (28) zur Bewegung der beiden beweglichen Magnetaufnahmen genutzt wird. Hierbei ist bei der unteren beweglichen Aufnahme für Dauermagnete (2.2.) ein Federelement (29) vorgesehen. **Fig. 14** zeigt nun den Ausgangszustand der Vorrichtung, der bewegliche Dauermagnet (8) wird über den zylindrischen Teil entlang gefahren, die Magnetpartikel folgen entlang der Wandung des Reaktionsgefäßes (14) und im zylindrischen Teil werden die Magnetpartikel durch die Dauermagnete (8.2.) übernommen und in die Kegelspitze gezogen.

20

[0053] In diesem Zustand kann nun die überschüssige Flüssigkeit entfernt werden. Um eine Resuspension dieser Magnetpartikel, zum Beispiel bei geforderten Waschprozessen, zu ermöglichen, ist in **Fig. 14a** dargestellt, daß die Magnete in ausreichendem Abstand von den Reaktionsgefäßen (14) gefahren werden können, so daß die Magnetfelder der Dauermagnete (8) nicht mehr auf die Magnetpartikel einwirken können und somit eine störungsfreie Resuspension für Waschschritte durchgeführt werden kann. **Fig. 15** zeigt nun eine weitere erforderliche Ausführungsform, die besonders dafür geeignet ist, beliebige Reaktionsgefäße zu verarbeiten. Wie zuvor ist in diesem Falle ein Reaktionsgefäß (14) mit kegelförmigen Boden dargestellt sowie zwei bewegliche Dauermagneten (8), die einen variablen Abstand 30 einhalten können. Dieser variable Abstand wird durch ein Federelement (29) bewirkt, das die beiden Dauermagnete zunächst auseinander spreizt und so durch Abwärtsbewegung der Dauermagnete (8) über den Motor (28) und Achse (27) exakt der vorgegebenen Wandung des Reaktionsgefäßes entlang fahren kann. In dem Falle des hier dargestellten Reaktionsgefäßes mit kegelförmigen Boden können die Magnetpartikel dann in Abbildung **Fig. 15a** an der Spitze des Bodens entsprechend gesammelt werden, die überschüssige Flüssigkeit absaugt werden, es können dann die Magnete entsprechend **Fig. 14a** noch weiter von dem Boden entfernt werden, so daß eine entsprechende Resuspension und ein Waschen der Magnetpartikel möglich ist. Es sei darauf hingewiesen, daß diese Vorrichtung auch geeignet ist, um z. B. Rundbodenrörchen oder aber Rörchen mit anderen Bodenformen, wie kegelstumpfartig, ellipsoid oder andersartig sich zum Boden verjüngend, benutzt werden können und auf diese Art und Weise eine entsprechende Magnetseparation durchgeführt werden kann.

25

30

35

40

45

Bezugszeichenliste

1 Magnetvorrichtung	
2 bewegliche Magnethalterung	
3 bewegliche Reaktionsgefäßhalterung	
4 Grundplatte	
5 offen	
6 offen	
7 Öffnung	
8 Dauermagnet	
9 Winkel zwischen beweglichem Magnetseparatoren und Horizontale	
10 Achse	
11 Arretierungsöffnungen	
12 Winkel zwischen beweglichem Reagenzhalterung und Horizontale	
13 Aufnahme für Reaktionsgefäß	
14 Reaktionsgefäß	
15 Bogenlochplatte	
16 Arretierungsstift	
17 Seitenaufbau für Magnethalterung	
18 Schmalseite Dauermagnet	
19 Breitseite Dauermagnet	
20 Längsseite Dauermagnet	
21 Rille A an Reaktionsgefäß	

22 Rille B an Reaktionsgefäß
23 Kegelförmige Bodenausformung des Reaktionsgefäßes
24 Verlängerung der Rillen A und B in der kegelförmigen Bodenausformung
25 Winkel zwischen Magnethalterung und Reaktionsgefäßhalterung
5 26 Kante
27 Achse zum Motor
28 Motor
29 Federelement
30 Abstand zwischen den Dauermagneten
10 31 Rille am kegelförmigen Boden

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Abscheidung magnetischer Partikel bestehend aus einer oder mehrerer beweglicher Magnethalterung(en) (2), aus einer oder mehrerer beweglicher Reaktionsgefäßhalterung(en) (3) **dadurch gekennzeichnet**, dass eine bewegliche Magnethalterung (2) und eine Reaktionsgefäßhalterung (3) so in Kontakt gebracht werden können, dass magnetische Partikel gegen die Reagenzgefäßwand gezogen werden können.
15 2. Vorrichtung zur Abscheidung magnetischer Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsgefäßhalterung (3) beweglich ausgeführt ist.
20 3. Vorrichtung zur Abscheidung magnetischer Partikel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die bewegliche Magnethalterung (2) und die bewegliche Reaktionsgefäßhalterung (3) so in Kontakt gebracht werden können, dass magnetische Partikel entgegen der Schwerkraft nach oben und gegen die Reagenzgefäßwand gezogen werden können.
25 4. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des Reaktionsgefäßes 0,5–500 ml beträgt, bevorzugt jedoch 1–75 ml.
5. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgefäß eine Rille (21) aufweist, in der sich die Magnetpartikel ansammeln können.
30 6. Vorrichtung nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgefäß eine der Rille (21) gegenüber liegende Rille (22) aufweist, die ein Ansammeln von nicht magnetischen Feststoffen ermöglicht.
7. Vorrichtung nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die bewegliche Magnethalterung (2) und die bewegliche Reaktionsgefäßhalterung (3) in einer speziellen Stellung in Kontakt gebracht werden können (Magnetseparation "ein") und in einer anderen Stellung wieder von einander so getrennt werden können, dass das Reaktionsgefäß sich außerhalb des Magnetfeldes befindet (Magnetseparation "aus").
35 8. Vorrichtung nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Magnetseparatoren (2) und Reaktionsgefäßhalterung (3) in eine senkrechte Stellung gebracht werden können, so dass durch die Öffnung (7) des Reaktionsgefäßes eine Absaugung der Reaktionsflüssigkeit mittels XYZ-Pipettierroboter erfolgen kann.
9. Vorrichtung nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnethalter (2) und die Reaktionsgefäßhalterung (13) so positioniert werden können, dass die Längsachse des Reaktionsgefäßes zur Horizontalen einen Winkel von 25–65°, bevorzugt jedoch 55–35°, aufweisen.
40 10. Vorrichtung zur Abtrennung von magnetischen Partikeln, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere bewegliche Dauermagnete (8) in unmittelbarer Nähe eines länglichen Reaktionsgefäßes (14) so der Längsachse entlang bewegt wird, daß sich die magnetischen Partikel sich an der Wand abscheiden und mit der Bewegung des Magneten nach unten zum Reaktionsgefäßboden gezogen werden.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß die Bewegung des Dauermagneten mit einem Motor erfolgt, dessen Bewegung durch einen Steuerrechner nach einem zuvor festgelegten und gespeicherten Ablauf erfolgt.
45 12. Vorrichtung zur Abtrennung von magnetischen Partikeln in einem länglichen Reaktionsgefäß, daß sich am Boden kegelförmig verjüngt, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere bewegliche Dauermagnete (8) auf einer ersten beweglichen Aufnahme (2) in unmittelbarer Nähe eines länglichen Reaktionsgefäßes (14) so der Längsachse entlang bewegt wird, daß sich die magnetischen Partikel sich an der Wand abscheiden und mit der Bewegung des Magneten nach unten zum Reaktionsgefäßboden gezogen werden und daß zum Sammeln der Magnetpartikel in der Spitze des kegelförmigen Bodens des Reaktionsgefäßes, einer oder mehrere Dauermagnete auf einer zweiten beweglichen Aufnahme mit unabhängiger Bewegung im Bereich des kegelförmigen Bodens an der Reaktionsgefäßwand entlang bewegt werden.
50 13. Vorrichtung zur Abtrennung von magnetischen Partikeln in einem länglichen Reaktionsgefäß (14), daß sich am Boden kegelförmig verjüngt, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei bewegliche Dauermagnete (8) auf einer entlang der Längsachse des Reaktionsgefäßes beweglichen Aufnahme (2) so mit einander gekoppelt sind, daß sie bei einer Bewegung entlang der Längsachse zum Boden des Reaktionsgefäßes durch Änderung des Abstand (30) zwischen den beiden Magneten in unmittelbarer Nähe der Wandungen der Reaktionsgefäßes (14) verbleiben.
60 14. Vorrichtung nach Anspruch 13 dadurch gekennzeichnet, daß die Koppelung zwischen den beiden Magneten mit einem Motor erfolgt.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14 dadurch gekennzeichnet, daß die Koppelung zwischen den beiden Magneten mit einem Federelement (29) erfolgt.

- Leerseite -

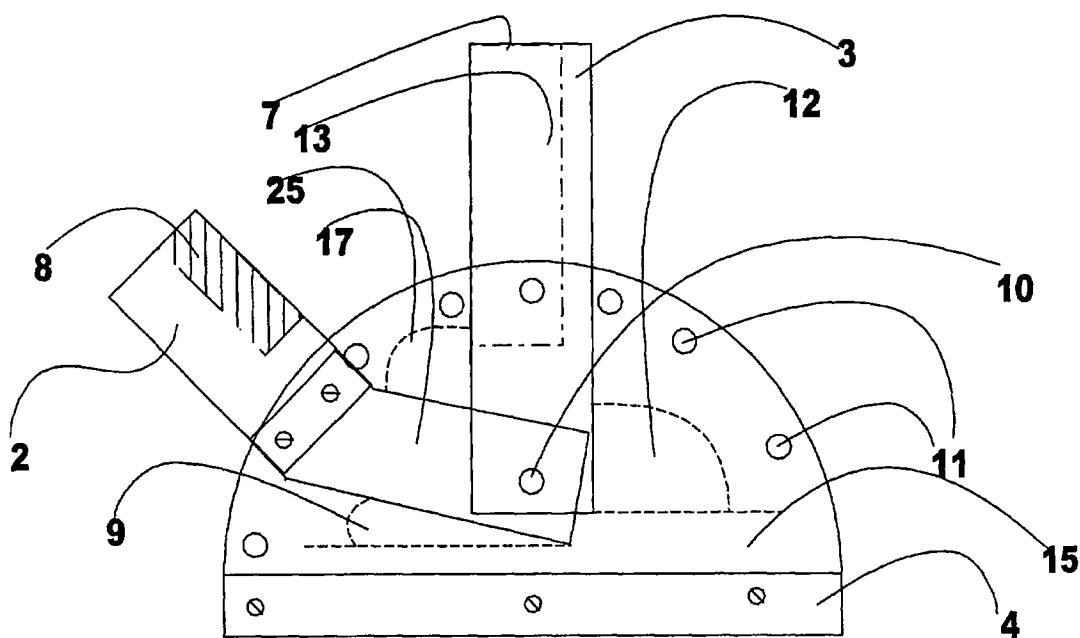


Fig. 1

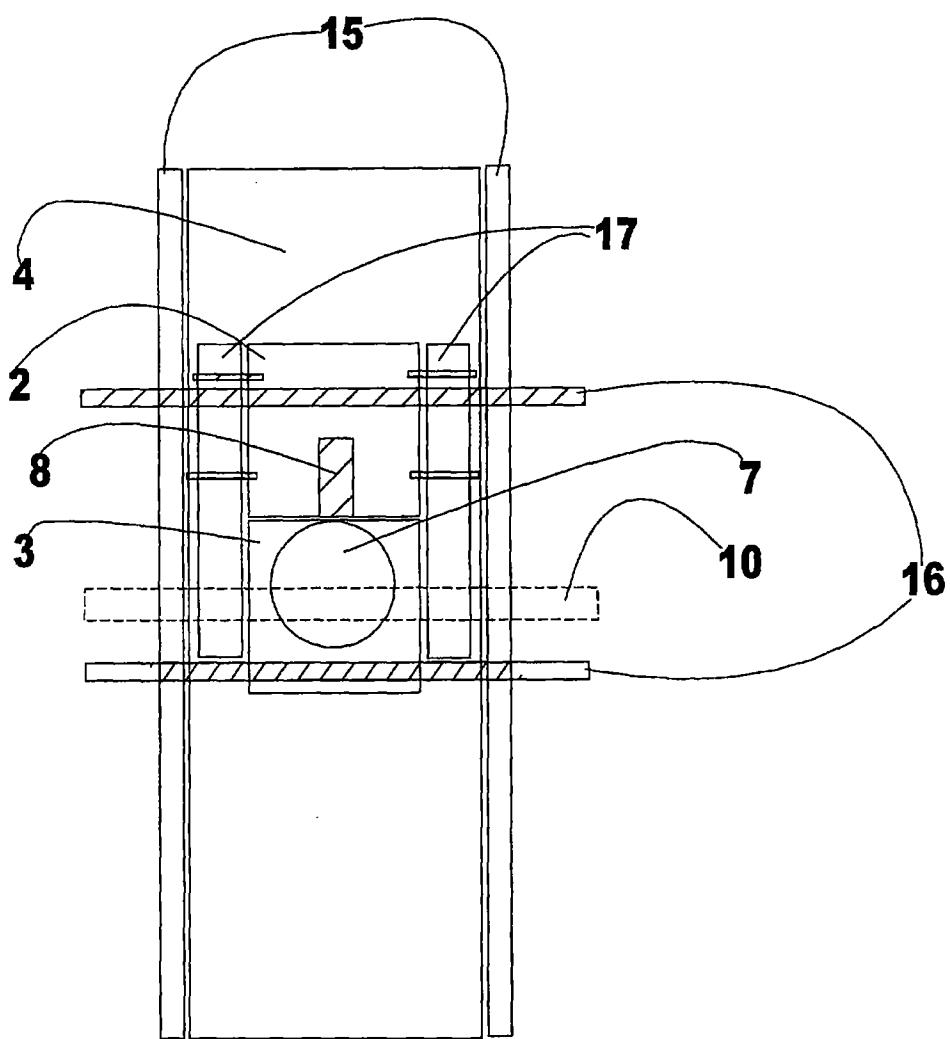


Fig. 2

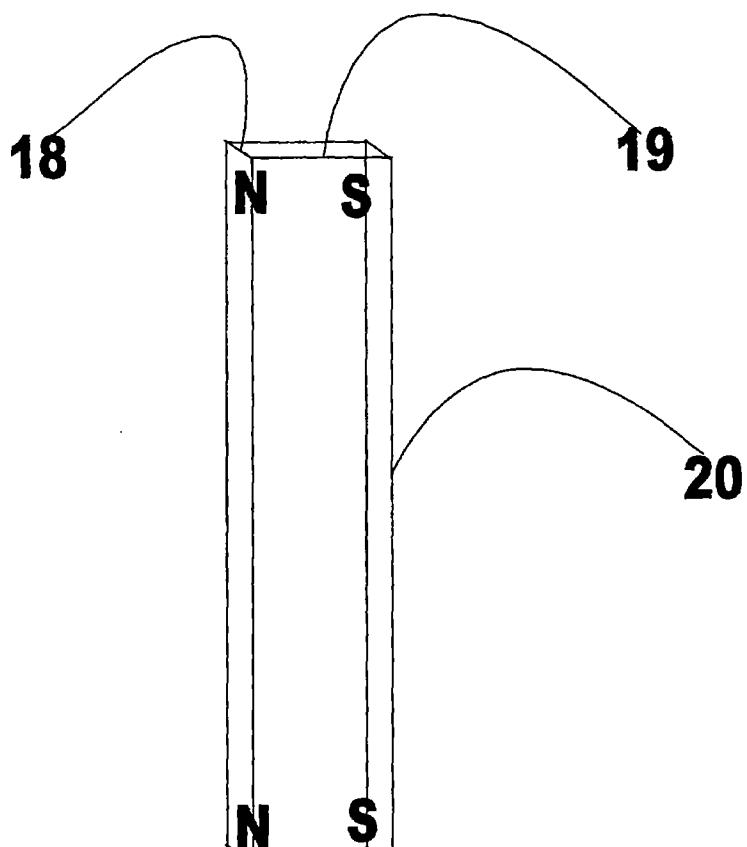


Fig. 3

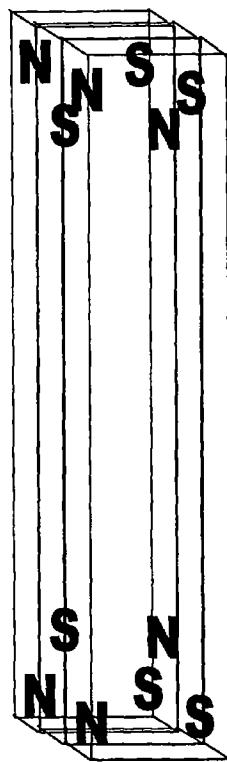


Fig. 4

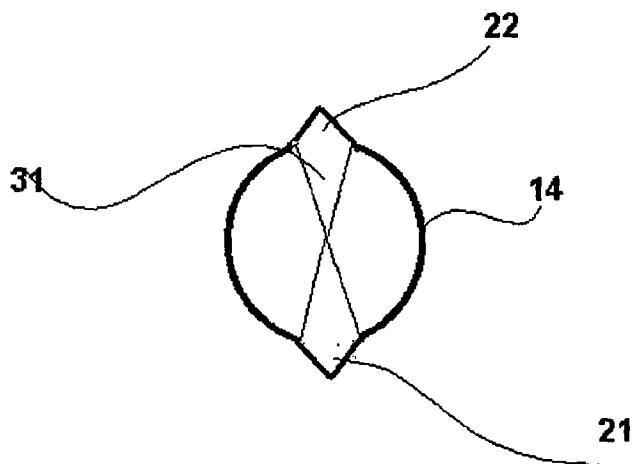


Fig. 5

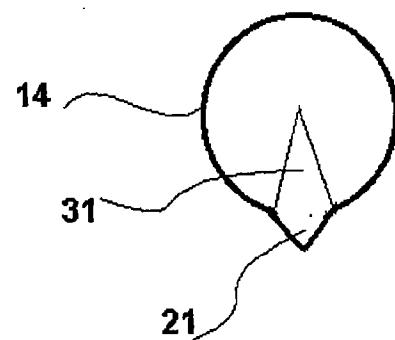


Fig. 6

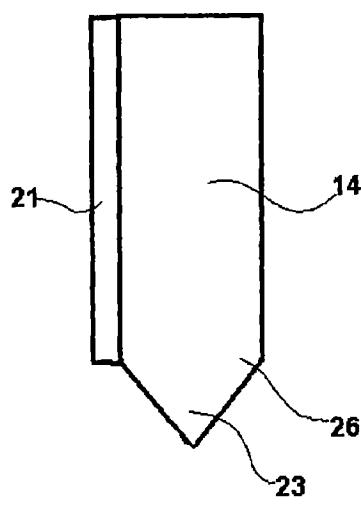


Fig. 7a

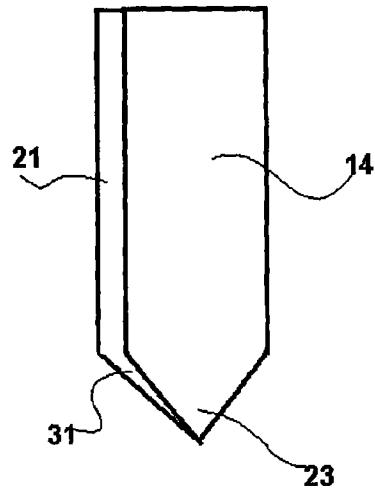


Fig. 7b

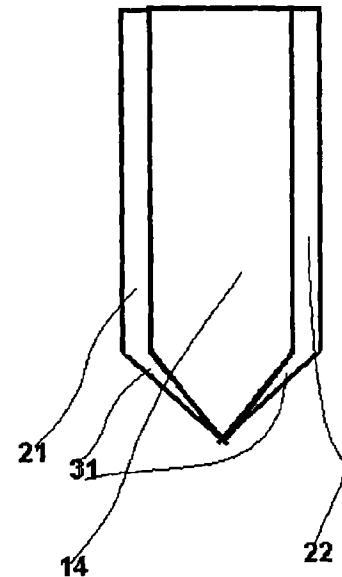


Fig. 8

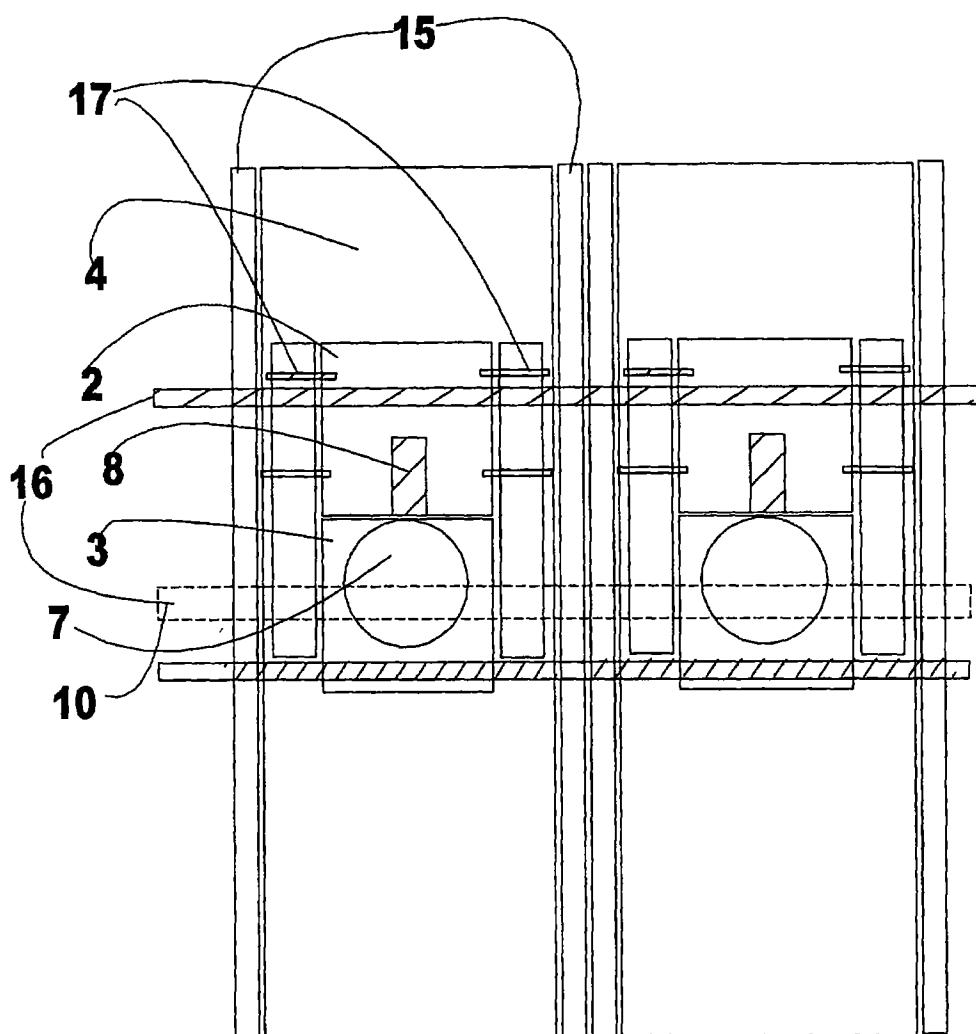


Fig. 9

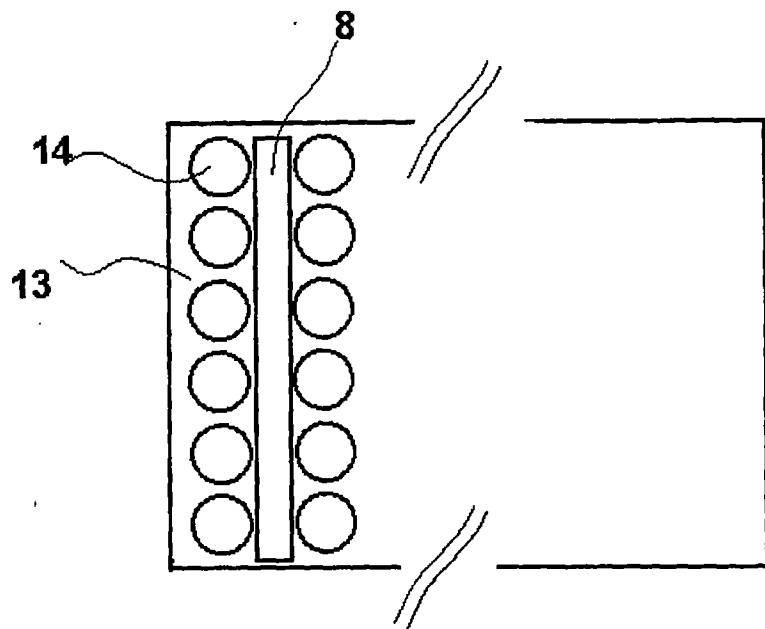


Fig. 10

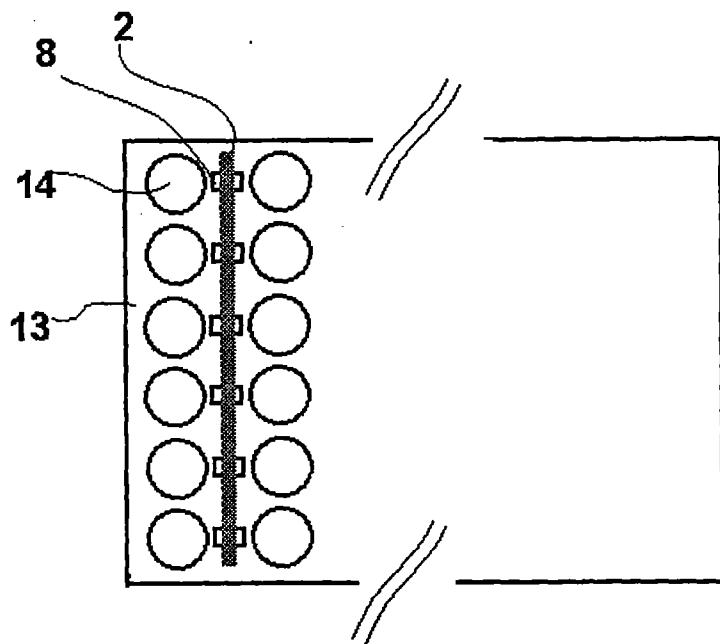


Fig. 11

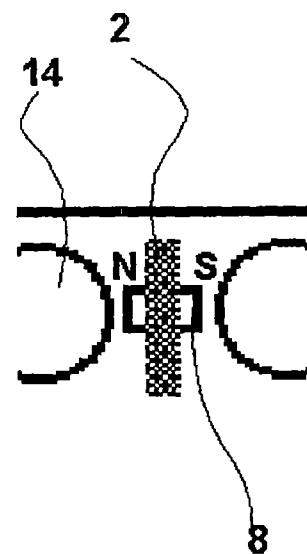


Fig. 11a

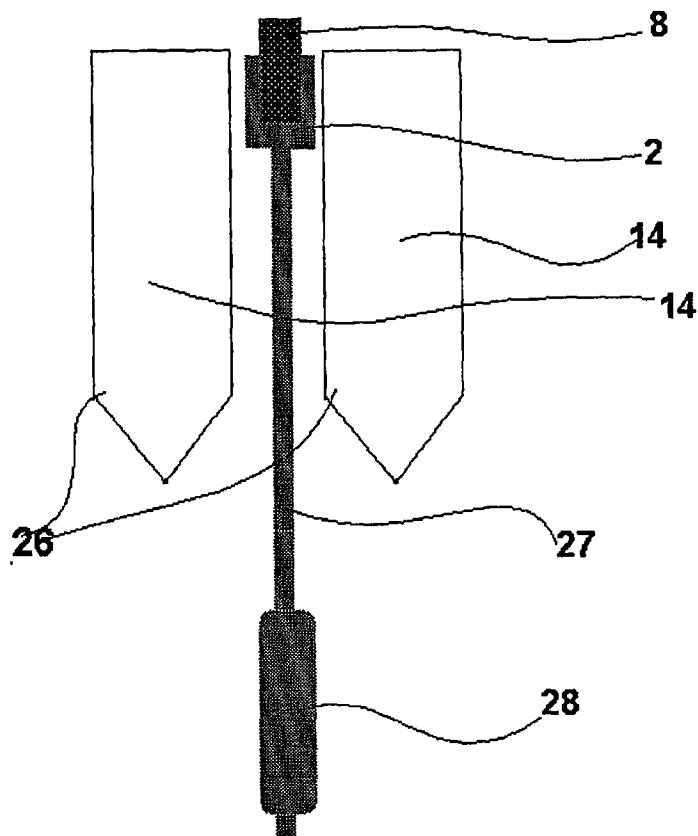


Fig. 12

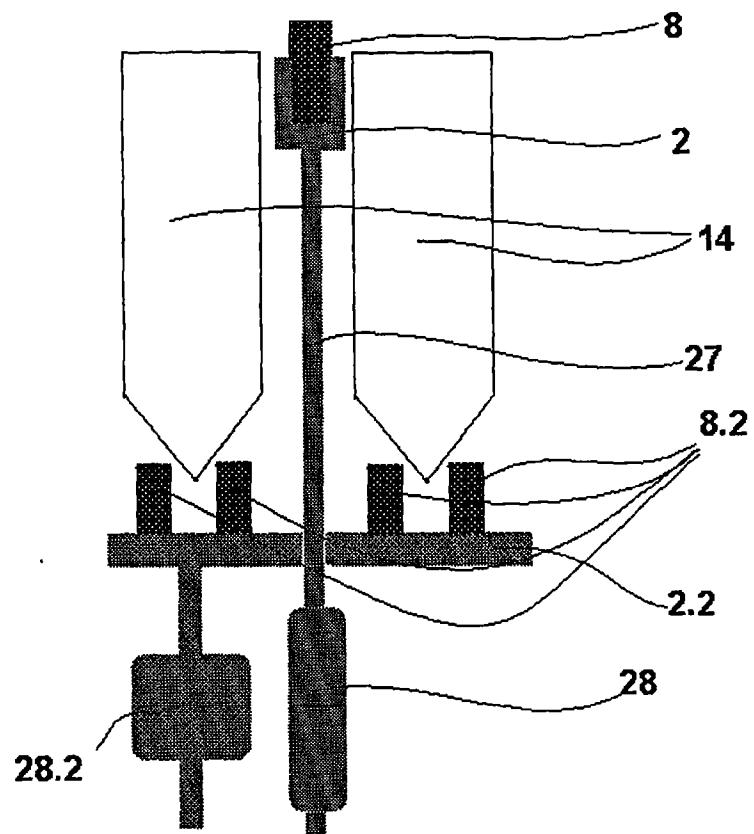


Fig. 13

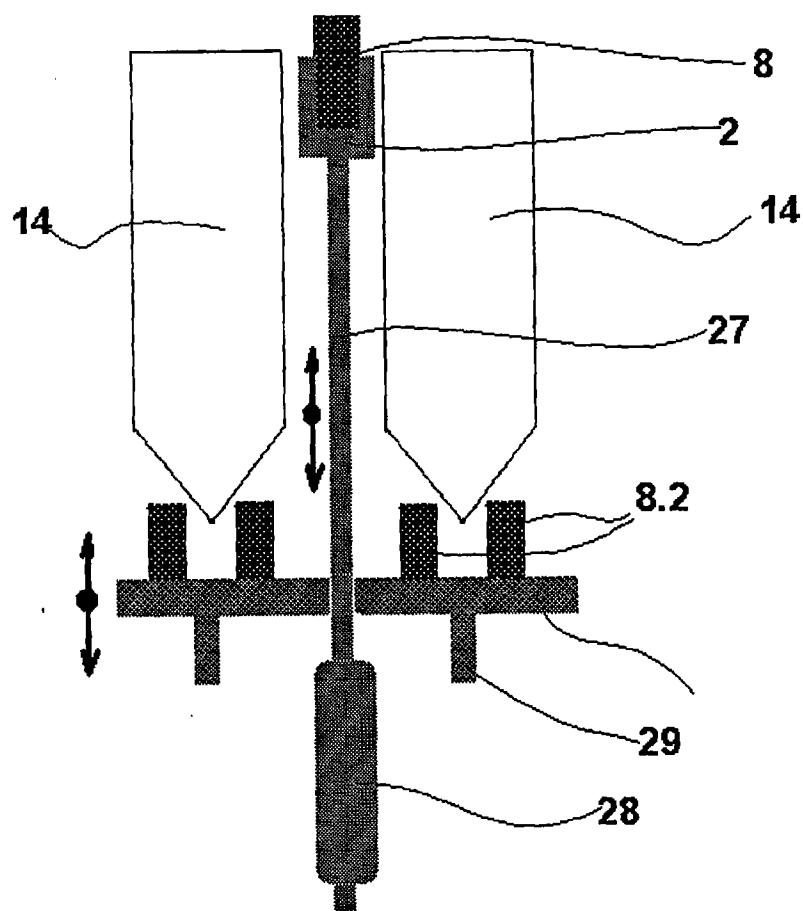


Fig. 14

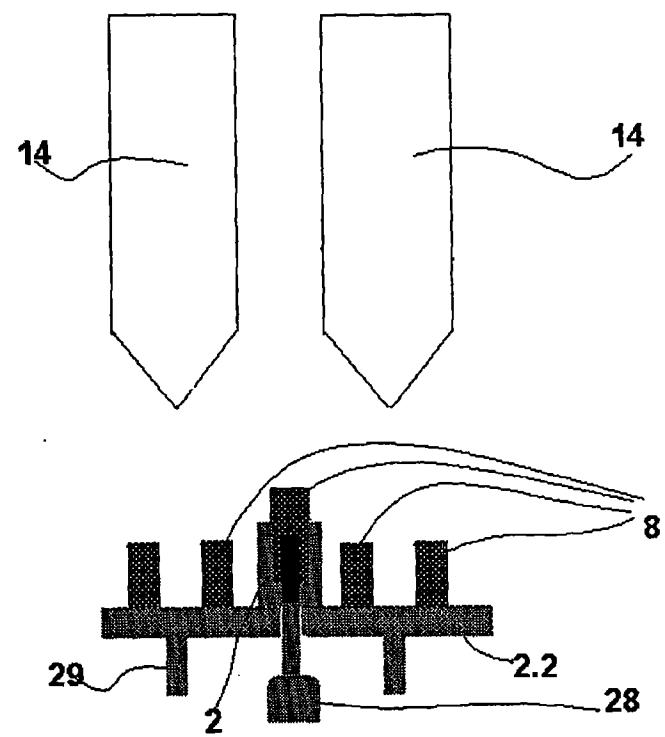


Fig. 14 a

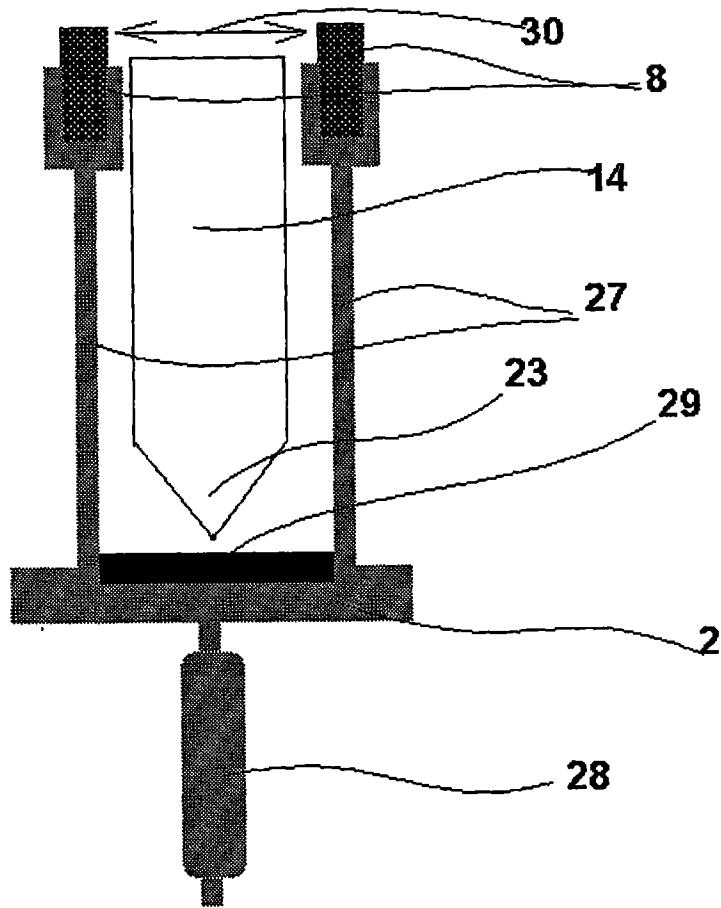


Fig. 15

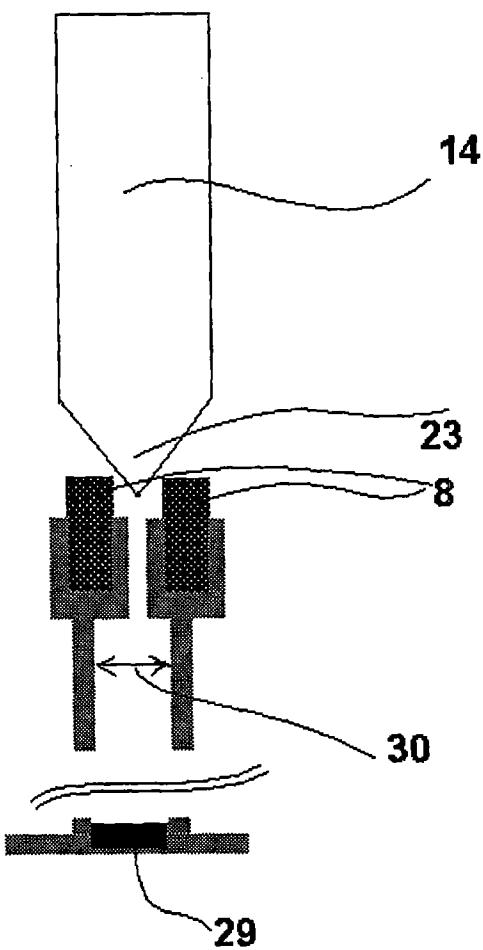


Fig. 15 a